

グラヤナンジテルペノイドの生合成模倣型合成研究

(岡山大院自然) ○鎌田 英寿・溝口 玄樹・坂倉 彰

Toward the biomimetic synthesis of grayanane diterpenoids (*Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University*) ○Hidetoshi Kamada, Haruki Mizoguchi, Akira Sakakura

Grayanane is a promising class of compounds in drug discovery. To develop an efficient and streamlined synthetic route to these grayanoids, we devised a synthetic strategy based on a biomimetic skeletal rearrangement converting kaurane skeleton to grayanane skeleton.

Our synthesis commenced with the construction of bicyclo[3.2.1]octane ring by using originally developed palladium-catalyzed desymmetric α -vinylation of symmetric diketone **1**. After a site- and diastereoselective reduction of ketone and protection of a hydroxy group, kaurane-like tetracyclic skeleton was constructed using Friedel–Crafts cyclization mediated by TfOH.

Keywords : Grayanane diterpenoid; Bicyclo[3.2.1]octane; Desymmetrization; α -vinylation; Friedel–Crafts

ビスクロ[3.2.1]オクタン環を有するグラヤナンジテルペノイドは創薬のリード化合物として期待されている。その生合成では、カウラン骨格からグラヤナン骨格への転位反応によって骨格構築されると言われている。そこで本研究では、これを模倣したセミピナコール型の骨格転位 (**1**→**2**) を鍵反応とすることで、グラヤナンジテルペノイドの効率的合成法の開発を計画した。

転位前駆体の合成に向け、カウラン型四環性骨格の合成に取り組んだ。対称ジケトン **3** に対して、独自に開発した非対称化を伴う α -ビニル化によりビスクロ[3.2.1]オクタン環を構築した。続く温和な還元剤によるケトンの位置及びジアステレオ選択的な還元と保護によりケトン **4** を合成した。**4** に対するフリーデルクラフツ環化を検討したところ TfOH が有効であることを見出し、二重結合の異性化を伴いながら四環性骨格 **5** を構築することに成功した。

